

УДК 541.64:539.2

ВЛИЯНИЕ КОНТРИОНОВ НА СТРУКТУРУ ЗАРЯЖЕННЫХ ДЕНДРИМЕРОВ: КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТОДОМ МОНТЕ-КАРЛО¹

© 2005 г. Д. Е. Гальперин*, В. А. Иванов*, М. А. Мазо**, А. Р. Хохлов*

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
Физический факультет

119992 Москва, Ленинские горы

**Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук
119991 Москва, ул. Косыгина, 4
Поступила в редакцию 30.03.2004 г.
Принята в печать 11.08.2004 г.

Динамическим континуальным методом Монте-Карло в рамках модели свободносочлененной цепи исследовано влияние контрионов на пространственную структуру заряженных дендримеров в разбавленном бессолевом растворе. Обнаружено, что с ростом длины Бъеррума набухание дендримера сменяется сжатием, обусловленным мультипольным притяжением в рассматриваемой системе, и возможна ситуация, когда заряженный дендример окажется более компактным, чем нейтральный.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет показали, что контрионы существенно влияют на пространственную организацию как самих линейных полиэлектролитов, так и на структуру их комплексов с другими молекулами [1, 2]. При этом важную роль играет конденсация контрионов, происходящая при относительно сильном вкладе электростатических взаимодействий. В компьютерном моделировании явный учет контрионов до сих пор проводился лишь на линейных полиэлектролитах, а их влияние на структуру сверхразветвленных молекул не рассматривалось.

Наиболее интересный случай разветвленных полимеров – это дендримеры: регулярные сверхразветвленные молекулы, которые обладают уникальными химическими и физическими свойствами [3, 4]. Особый интерес к таким молекулам связан с тем, что они могут играть роль контрастирующих агентов [3], молекулярных контейнеров [5] и переносчиков фрагментов ДНК к ядру клеток [6]. Эти полимерные структуры состоят из ядра, повторяющихся междузловых фрагмен-

тов (спайсеров), узлов ветвления и концевых фрагментов. Следует отметить, что число концевых фрагментов в дендримере растет по степенному закону с увеличением его размера (числом генераций), поэтому концевые фрагменты определяют межмолекулярные взаимодействия в дендримерах [4] и существенно влияют на их структуру [4, 7]. Известен целый ряд водорастворимых дендримеров, у которых концевыми являются аминогруппы [3]. В связи с этим такие молекулы – сильные электролиты, обладающие значительным положительным зарядом на концевых группах уже при нейтральных значениях pH [8, 9].

Исследования структуры нейтральных дендримеров с помощью методов аналитической теории и компьютерного моделирования проводятся уже в течение двух десятков лет [7, 10–16], тем не менее вопрос о распределении звеньев внутри молекулы дендримера продолжает обсуждаться в литературе, особенно при сравнении экспериментальных данных с предсказаниями теории и моделирования. Работы по исследованию заряженных дендримеров только начинают появляться. Путем компьютерного моделирования заряженных дендримеров методами Монте-Карло и броуновской динамики [17, 18] было показано, что pH и ионная сила раствора могут влиять на распределение внутримолекулярной плотности дендриме-

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Голландского научного общества (проект 9900525).

E-mail: mazo@polymer.chph.ras.ru (Мазо Михаил Абрамович).

ра. Для обеих работ характерно использование приближения Дебая–Хюккеля при учете электростатических взаимодействий. В обеих работах также не учитывались явным образом контрионы, в результате чего мог быть упущен целый ряд эффектов. В работе [19] в рамках приближения Пуассона–Больцмана было показано, что в типичных для эксперимента условиях существенная доля контрионов может быть локализована в объеме дендримера, влияя на его конформации.

В настоящей работе на простой модели одиночной молекулы дендримера с зарядами на концевых группах с помощью моделирования методом Монте-Карло проведен анализ пространственной структуры молекул с явным учетом контрионов.

МОДЕЛЬ И МЕТОД

Для моделирования молекулы дендримера использовали динамический континуальный метод Монте-Карло, апробированный в работе [20] для линейных полимерных цепей, который позволяет изучать внутреннюю структуру молекул, избегая возникновения решеточных артефактов.

В данной работе рассматривали двухцентровую (с двумя центрами ветвления в ядре) модель дендримера пятой генерации ($G = 5$), у которой функциональность всех центров ветвления равна трем, а расстояние между центрами ветвления ядра и длина межузлового фрагмента (спейсера) $S = 2$ звеньям. Дендример моделировали в кубической ячейке с отталкивающими стенками, значительно превосходящей его характерный размер.

В рамках выбранной модели дендример представлялся системой “бусинок”, связанных “пружинками”. Каждая “бусинка” включала группу атомов и являлась центром приложения потенциалов, а “пружинки” заменяли последовательность из нескольких химических связей. В соответствии с работами [8, 9] мы принимали, что все концевые звенья дендримера несут единичный положительный заряд. Для сохранения электронейтральности моделируемой системы в ней также содержались моновалентные контрионы, причем их число было равно числу концевых звеньев дендримера.

Для описанной выше модели полная энергия системы складывается из нескольких составляющих:

$$U = U_{\text{bond}} + U_{\text{nonbond}} + U_{\text{Coulomb}} + U_{\text{wall}},$$

где U_{bond} – энергия ковалентных связей в молекуле дендримера, U_{nonbond} – энергия объемных неэлектростатических взаимодействий между мономерными звеньями и контрионами, U_{Coulomb} – энергия кулоновских взаимодействий, U_{wall} – энергия отталкивания стенок ячейки, в которой проводилось моделирование. Она равна нулю внутри ячейки и бесконечна за ее пределами, ограничивая доступный для системы объем и фиксируя концентрацию контрионов в ней.

Энергия межатомных связей дается формулой

$$U_{\text{bond}} = \sum_{i=1}^N U(l_i)$$

Здесь N – число связей в молекуле, l_i – расстояние между двумя соседними звеньями. Взаимодействие между соседними звеньями вдоль по цепи задается обрезанным потенциалом гармонического осциллятора:

$$U(l) = k_s(l - l_0)^2, \quad l_{\min} < l < l_{\max}$$

$$U(l) = \infty, \quad l \leq l_{\min}, \quad l \geq l_{\max}$$

$$l_0 = \frac{l_{\min} + l_{\max}}{2},$$

где k_s – коэффициент жесткости каждой “пружинки”, l – расстояние между двумя соседними “бусинками” вдоль по цепи, l_{\min} и l_{\max} – минимальная и максимальная разрешенная длина “пружинки”. Потенциалы валентных углов и углов внутреннего вращения не вводились в силу выбранной нами огрубленной модели дендримера.

Объемные взаимодействия неэлектростатической природы между звеньями задаются потенциалом Морзе

$$U_{\text{nonbond}} = \sum_{i < j} U_M(r_{ij})$$

$$U_M(r)/\epsilon_M = \exp[-2\alpha(r - r_{\min})] - 2\exp[-\alpha(r - r_{\min})]$$

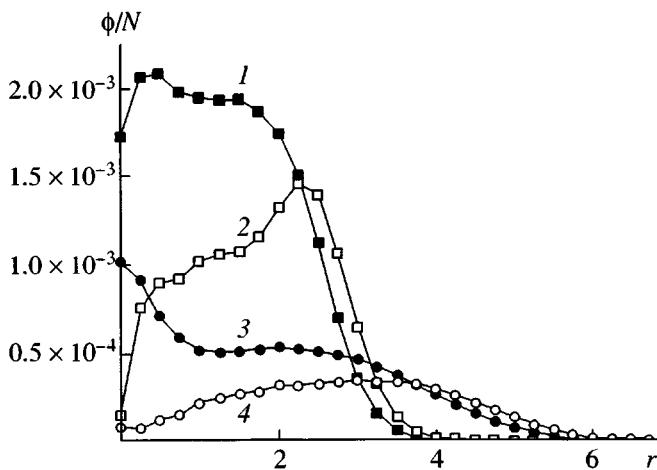


Рис. 1. Нормированные на число звеньев радиальные профили плотности молекулы нейтрального дендримера (1, 3) и концевых групп (2, 4) нейтрального дендримера в хорошем (1, 2) и в плохом растворителе (3, 4). $T = 0.4$ (1, 2) и 1 (3, 4).

Параметр r_{\min} определяет положение минимума потенциала, α – радиус взаимодействия.

Заряды в системе точечные и расположены в центрах масс всех концевых звеньев дендримера и контрионов. Электростатические взаимодействия задаются кулоновским потенциалом без экранировки:

$$U_{\text{Coulomb}} = \sum_{N_{ch} + M} U_C(r_{ij})$$

$$U_C(r_{ij}) = l_B k_B T \frac{Z_i Z_j}{r_{ij}}, \quad l_B = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r k_B T}$$

Здесь Z_i – заряд частицы с номером i , e – элементарный заряд, k_B – постоянная Больцмана, ϵ_0 – диэлектрическая проницаемость вакуума, ϵ_r – диэлектрическая проницаемость раствора, r_{ij} – расстояние между центрами масс двух частиц, N_{ch} – число концевых звеньев дендримера, M – число контрионов в системе, $M = N_{ch}$ в силу электронейтральности системы в целом. Длина Бьеरрума l_B определяет вклад электростатических взаимодействий. Так как $l_B \sim \epsilon_r^{-1}$, изменение длины Бьееррума можно трактовать как изменение диэлектрической проницаемости среды.

Выбирая параметры равными: $\epsilon_M/k_B T = 1.0$, $\alpha = 24$, а внутренние единицы длины таким образом, что $r_{\min} = 0.8$, с высокой степенью точности

можно считать, что $U_M(1) \approx 0$. Это позволяет использовать алгоритм связанного списка [21] для быстрого составления таблицы взаимодействующих частиц с линейным размером ячейки, равным единице, что значительно повышает производительность программы. При выборе параметров $l_{\min} = 0.4$, $l_{\max} = 1$, $k_s = 10$ вероятность пересечения связей дендримера во время случайного перемещения звеньев пренебрежимо мала, и делать эту проверку не надо, что также заметно повышает скорость счета. Естествен вопрос о со-поставлении внутренних программных единиц длины с реальными. Сравнивая радиус инерции $R_g \approx 1.4$ нм, экспериментально измеренный для дендримера полипропиленамина пятой генерации в хорошем растворителе в работе [14], с полученным нами в ходе моделирования $R_g \approx 3.7$, делаем вывод о том, что одна внутренняя единица длины равна ~ 0.38 нм. Поскольку средняя длина “пружинки” в нашей модели $l_0 \approx 0.7$, одна “пружинка” соответствует двум связям C–C молекулы.

Растворитель рассматривался как диэлектрическая среда и входил в модель только через его температуру T и диэлектрическую проницаемость (или длину Бьееррума l_B). Здесь и далее под T подразумевается температура в энергетических единицах, т.е. $k_B T$. При расчетах нейтральных молекул дендримера длину Бьееррума l_B выбирали равной нулю (отсутствие электростатических взаимодействий), а температуру варьировали от 0.4 (плохой растворитель) до 1 (хороший растворитель). При расчетах заряженных дендримеров температуру фиксировали ($T = 1$), а длину Бьееррума варьировали от 0 до 10 (очень сильный вклад электростатических взаимодействий).

Молекулу дендримера, радиус которой независимо от варьируемых параметров не превышал $R_{\max} = 6$ в единицах длины нашей модели (рис. 1), помещали в центр кубической ячейки с отталкивающими стенками и длиной ребра $L = 64$; в ячейку также помещали контрионы, таким образом, система оставалась электронейтральной. Объемная доля дендримера в системе составляла $\phi \sim 2 \times 10^{-4}$, что соответствует предельно разбавленному раствору, когда вероятность сближения любой пары молекул дендримера мала и среднее расстояние между ними значительно превышает радиус взаимодействия.

Выборку конформаций проводили в каноническом ансамбле. Каждое новое положение макромолекулы получали из предыдущего смещением произвольно выбранного звена цепи (“бусинки”) на произвольно выбранный вектор $\Delta r = \{\Delta x, \Delta y, \Delta z\}$, где $\Delta x, \Delta y, \Delta z$ выбирали равномерно из интервала $-0.25 < \Delta x, \Delta y, \Delta z < +0.25$. Вероятность такого перехода определяется изменением потенциальной энергии ΔU в соответствии со стандартным алгоритмом Метрополиса.

Систему первоначально уравновешивали в течение 10^5 шагов Монте-Карло, которые впоследствии не учитывали при усреднении наблюдаемых величин. Критерием установления равновесия выбирали отсутствие “дрейфа среднего” на временных зависимостях энергии системы и радиуса инерции дендримера. Далее проводили усреднение по 10^3 конформациям, записанным через 10^3 шагов Монте-Карло. За время моделирования смещение центра масс дендримера было незначительно, и стенки не оказывали влияния на конформации молекулы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нейтральная молекула дендримера

Прежде чем рассматривать модель дендримера с зарядами на концевых группах, посмотрим, как влияет качество растворителя на свойства нейтральной молекулы.

Из температурной зависимости среднеквадратичного радиуса инерции было установлено набухание молекулы дендримера с повышением температуры, таким образом, его поведение качественно совпадает с поведением линейной молекулы при изменении качества растворителя. Температура $T = 1$ соответствует в нашей модели хорошему растворителю, $T = 0.4$ – плохому, такие же значения были установлены для линейных молекул полимера в работе [20]. Однако рост радиуса инерции с повышением температуры $\langle R_g^2 \rangle_{\text{good}} / \langle R_g^2 \rangle_{\text{poor}} \sim 3$ незначителен по сравнению с линейными полимерами, и молекула дендримера остается компактной даже в хорошем растворителе. Из анализа результатов работы [22] следует, что для дендримера полиамидоамина пятой генерации это отношение равно двум, что свидетельствует о более высокой гибкости субцепей в нашем случае.

На рис. 1 изображены радиальные профили локальной плотности звеньев дендримера в целом $\phi_{\text{all}}(r)$ и его концевых групп $\phi_{\text{term}}(r)$, нормированные на число звеньев. В случае плохого растворителя $\phi_{\text{all}}(r)$ остается постоянной в радиальном направлении от центра молекулы до ее границы. Такой же профиль характерен и для глобулярной фазы линейного полимера. Вид функции $\phi_{\text{all}}(r)$ дендримера в хорошем растворителе характеризуется резким максимумом вблизи центра масс и сравнительно широким плато. Наличие плато свидетельствует об однородном распределении плотности звеньев в объеме молекулы и компактности ее структуры. Косвенным экспериментальным подтверждением наличия максимума плотности в центре молекулы в реальных системах может служить работа [23], в которой изучали образование коллоидных частиц внутри молекулы дендримера и, в частности, было показано, что образующаяся частица находится в стороне от центра дендримера. На периферии молекулы наблюдается плавный спад функции $\phi_{\text{all}}(r)$, который можно объяснить анизодиаметрией молекулы дендримера.

Отдельного рассмотрения требует вопрос о локализации концевых групп в объеме дендримера. Нами было установлено, что основная их часть находится на периферии молекулы: при $T = 1$ величина $\Delta = (R_{g, \text{term}} - R_{g, \text{whole}}) / R_{g, \text{whole}} \sim 0.11$, где $R_{g, \text{term}}$ и $R_{g, \text{whole}}$ – радиусы инерции концевых и всех звеньев молекулы дендримера соответственно, что качественно совпадает с результатами работ [16, 22]. Однако, несмотря на это локальная плотность звеньев последней (пятой) генерации существенно превышает локальную плотность звеньев всех остальных генераций уже практически в самом центре молекулы (рис. 1). Это обусловлено как высокой гибкостью субцепей в нашей модели, так и тем, что общее число звеньев каждой последующей генерации вдвое превышает число звеньев предыдущей. Полученные результаты хорошо согласуются с результатами моделирования других авторов [7, 11, 14–16] и экспериментальными данными [14, 22].

Заряженная молекула дендримера

Влияние электростатического взаимодействия на конформации заряженной молекулы дендримера в разбавленном бессолевом растворе исследовали в хорошем растворителе: $T = 1$.

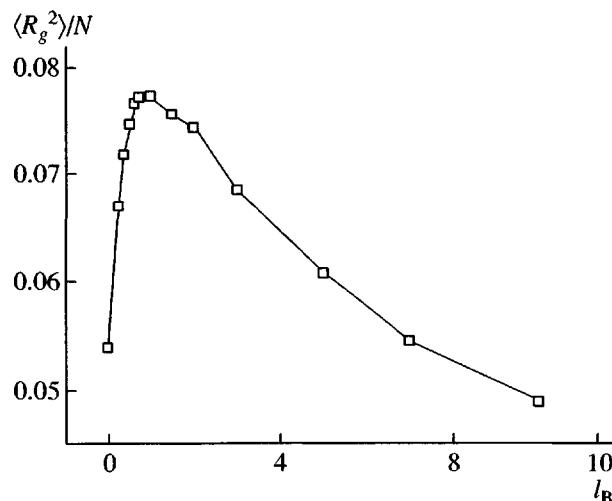


Рис. 2. Зависимость среднего квадрата радиуса инерции, нормированного на число звеньев, от длины Бъеррума для молекулы дендримера пятой генерации ($G = 5$) в хорошем растворителе ($T = 1$).

Измеряли зависимость среднеквадратичного радиуса инерции дендримера от длины Бъеррума l_B (рис. 2). Было показано, что кулоновское отталкивание между одноименно заряженными концевыми группами дендримера действительно приводит к набуханию молекулы. Однако уже при $l_B > 1$ (длина Бъеррума в воде при нормальных условиях составляет $l_B \sim 1.8$ в единицах длины нашей модели или 0.7 нм) набухание сменяется сжатием.

Это вызвано в первую очередь конденсацией контрионов, за счет которой эффективно нейтрализуется отталкивание заряженных групп дендримера. В пределе больших значений длины Бъеррума $l_B \sim 10$ радиус инерции заряженной молекулы оказывается даже меньше, чем незаряженной, что объясняется возникновением мультипольного притяжения между зарядами в системе.

Как видно из рис. 3, профили локальной плотности при различных значениях l_B характеризуются плотным ядром и сравнительно широкой областью, в которой плотность постоянна. Из них также видна роль мультипольного притяжения, за счет которого в случае сильного взаимодействия плотность заряженного дендримера оказывается несколько выше, а размер несколько меньше, чем у нейтрального. Особый интерес представляет профиль плотности дендримера при $l_B \sim 1$. В этих

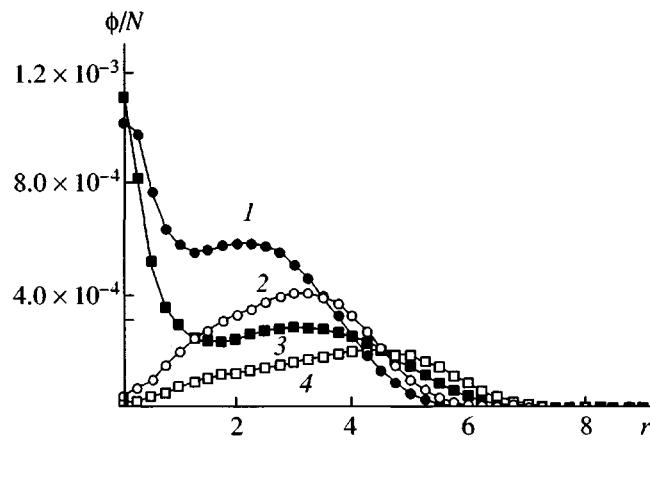


Рис. 3. Нормированные на число звеньев радиальные профили плотности молекулы заряженного дендримера (1, 3) и концевых групп заряженного дендримера (2, 4). $l_B = 10$ (1, 2) и 1 (3, 4).

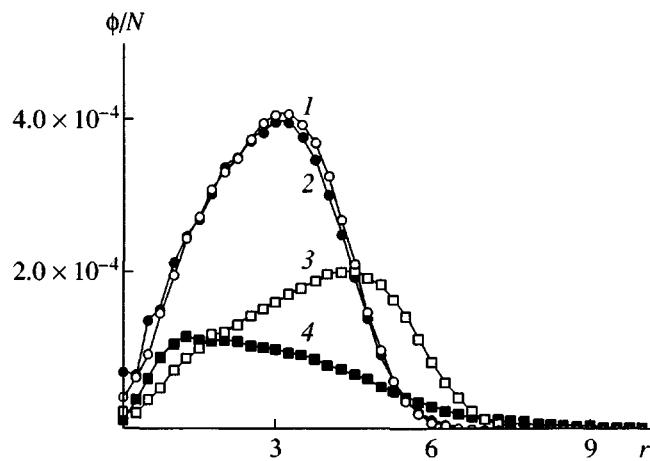


Рис. 4. Нормированные на число звеньев радиальные профили плотности заряженных концевых групп молекулы (1, 3) и контрионов (2, 4). $l_B = 10$ (1, 2) и 1 (3, 4).

условиях локальная плотность оболочки незначительно превышает плотность основной части молекулы, в результате чего внутри ее образуется своего рода полость.

Изучали также пространственную локализацию зарядов в системе, как связанных (заряженных концевых групп дендримера), так и свободных (контрионов). При малых значениях l_B пространственное распределение контрионов имеет вид разреженного облака, окружающего дендример и занимающего значительную часть ячейки.

С ростом l_B контрионы все сильнее удерживаются внутри дендримера электростатическим взаимодействием. Максимум профиля плотности контрионов смещен ближе к центру дендримера относительно максимума плотности зарядов дендримера, и при значениях $l_B \sim 1$ контрионы стремятся заполнить образовавшуюся внутри дендримера полость. При больших $l_B \sim 10$ профиль плотности контрионов повторяет профиль плотности зарядов дендримера, что указывает на полную конденсацию контрионов в системе (рис. 4).

ВЫВОДЫ

В рамках континуального метода Монте-Карло и модели “шариков на пружинках” исследованы нейтральные и заряженные молекулы дендримера в бессолевом растворе. Электростатические взаимодействия задавались кулоновским потенциалом, при этом вклад контрионов во взаимодействия учитывался явным образом.

Показано, что с ростом длины Бьеरрума до определенного значения дендример набухает за счет электростатического отталкивания между одноименно заряженными концевыми группами. При этом становится ненулевой вероятность конформаций дендримера, в которых вокруг плотного ядра возникает слой с плотностью меньшей, чем плотность оболочки. При $l_B \sim 1$ контрионы стремятся заполнить этот слой. Однако и в этом случае плотность концевых групп, локализованных внутри дендримера, остается велика. При дальнейшем увеличении l_B происходит значительная конденсация контрионов и молекула начинает сжиматься. При больших значениях l_B заряженный дендример оказывается более компактным даже по сравнению с нейтральным. Это можно объяснить корреляционными эффектами и мультипольным притяжением.

Таким образом, становится очевидным, что контрионы существенно влияют на конформационное поведение и характерные размеры заряженных дендримеров, а длина Бье́ррума, или диэлектрическая проницаемость среды, – еще один важный параметр (помимо качества растворителя и температуры), регулирующий происходящие в системе процессы.

Авторы благодарны А. Милчеву за предоставленные фрагменты кода компьютерной програм-

мы, а также К.Б. Зельдовичу и Е.Н. Говорун за участие в обсуждении результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kramarenko E.Yu., Khokhlov A.R., Yoshikawa K. // *Macromolecules*. 1997. V. 30. № 11. P. 3383.
2. Khokhlov A.R., Zeldovich K.B., Kramarenko E.Yu. // Proc. of the NATO ASI “Electrostatic Effects in Soft Matter and Biophysics” / Ed. by Holm C., Kekicheff P., Podgornik R. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 2001.
3. Hedstrand D.M., Tomalia D.A., Wilson L.R. // Encyclopedia of Polymer Science and Engineering. New York: Wiley, 1990.
4. Bosman A.W., Janssen H.M., Meijer E.W. // *Chem. Revs.* 1999. V. 99. № 7. P. 1665.
5. Kim Y., Zimmerman S.C. // *Current Opinion in Chemical Biology*. 1998. V. 2. № 6. P. 733.
6. Esfand R., Tomalia D.A. // *Drug Discovery Today*. 2001. V. 6. № 8. P. 427.
7. Mazo M.A., Perov N.S., Gusarova E.B., Zhilin P.A., Balabaev N.K. // *Russ. J. Phys. Chem.* 2000. V. 74. Suppl. 1. P. S52.
8. Van Duijvenbode R.C., Borcovec M., Koper G.J.M. // *Polymer*. 1998. V. 39. № 12. P. 2657.
9. Kabanov V.A., Zezin A.B., Rogacheva V.B., Gulyaeva Z.G., Zansochova M.F., Joosten J.G.H., Brackman J.C. // *Macromolecules*. 1998. V. 31. № 15. P. 5142.
10. De Gennes P.G., Hervet H. // *J. Phys. Lett. France*. 1983. V. 44. № 9. P. L351.
11. Lescanec R.L., Muthukumar M. // *Macromolecules*. 1990. V. 23. № 8. P. 2280.
12. Boris D., Rubinstein M. // *Macromolecules*. 1996. V. 29. № 22. P. 7251.
13. Мазо М.А. // Физика кластеров. Пущино: Отдел научно-технической информации Пущинского научного центра РАН, 1997. С. 160.
14. Scherrenberg R., Coussens B., Van Vliet P., Edouard G., Brackman J., De Brabander E., Mortensen K. // *Macromolecules*. 1998. V. 31. № 2. P. 456.
15. Lyulin A.V., Davies G.R., Adolf D.B. // *Macromolecules*. 2000. V. 33. № 9. P. 3294.
16. Lyulin A.V., Davies G.R., Adolf D.B. // *Macromolecules*. 2000. V. 33. № 18. P. 6899.

17. Welch P., Muthukumar M. // *Macromolecules*. 1998. V. 31. № 17. P. 5892.
18. Люлин С.В., Люлин А.В., Даринский А.А. // Высокомолек. соед. А. 2004. Т. 46. № 2. С. 321.
19. Zeldovich K.B., Govorun E.N., Khokhlov A.R. // *Macromol. Theory and Simul.* 2003. V. 12. P. 705.
20. Milchev A., Paul W., Binder F. // *J. Chem. Phys.* 1993. V. 99. № 6. P. 4786.
21. Allen M., Tildesley D. Computer Simulation of Liquids. Oxford: Oxford Univ. Press, 1987.
22. Topp A., Bauer B.J., Klimash J.W., Spindler R., Tomalia D.A., Amis E.J. // *Macromolecules*. 1999. V. 32. № 21. P. 7226.
23. Groehn F., Bauer B.J., Akplau Y.A., Jackson C.L., Amis E.J. // *Macromolecules*. 2000. V. 33. № 16. P. 6042.

The Effect of Counterions on the Structure of Charged Dendrimers: Computer-Assisted Monte Carlo Simulation

D. E. Gal'perin*, V. A. Ivanov*, M. A. Mazo, and A. R. Khokhlov***

**Faculty of Physics, Moscow State University,
Leninskie gory, Moscow, 119992 Russia*

***Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences,
ul. Kosygina 4, Moscow, 119991 Russia*

Abstract—The effect of counterions on the spatial structure of dendrimers in dilute salt-free solutions was studied by the link-cell Monte Carlo method in terms of the freely jointed model. It was found that as the Bjerrum length increases, dendrimer swelling changes for shrinking due to multipole attraction in the system; thus, it may happen that a charged dendrimer will be more compact than the neutral one.